

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D209/44

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98806779.X

[43]公开日 2000年8月2日

[11]公开号 CN 1261879A

[22]申请日 1998.7.1 [21]申请号 98806779.X

[30]优先权

[32]1997.7.3 [33]FR [31]97/08431

[86]国际申请 PCT/FR98/01405 1998.7.1

[87]国际公布 WO99/01430 法 1999.1.14

[85]进入国家阶段日期 1990.12.30

[71]申请人 阿迪尔公司

地址 法国库伯瓦

[72]发明人 J-P·勒库弗 C·弗吉尔

J-C·苏维

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

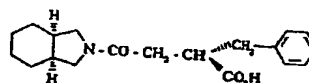
代理人 刘金辉

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备取代的全氢化异吲哚的方法

[57]摘要

本发明涉及一种工业合成式(I)的取代的全氢化异吲哚及其可药用盐的方法。

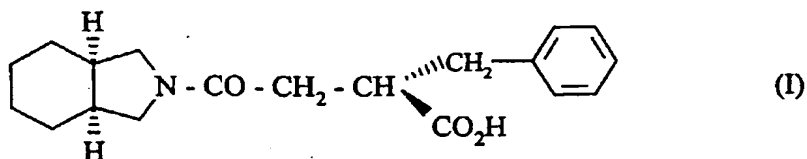


ISSN 1008-4274

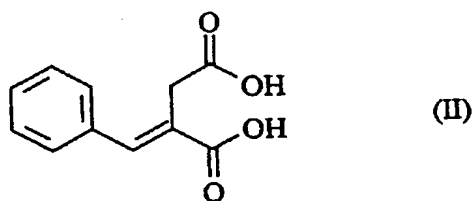
知识产权出版社出版

# 权利要求书

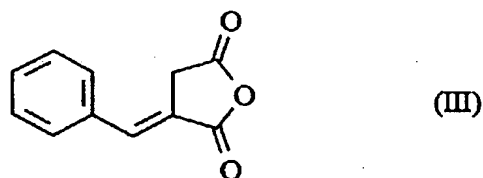
1、一种工业制备式(I)的取代的全氢化异喹啉及其可药用盐的方法,



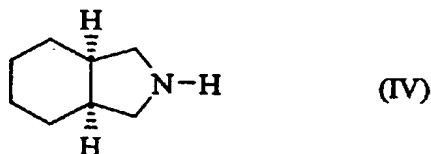
其特征在于将琥珀酸二甲酯与苯甲醛在甲醇介质中反应, 得到式(II)的二酸:



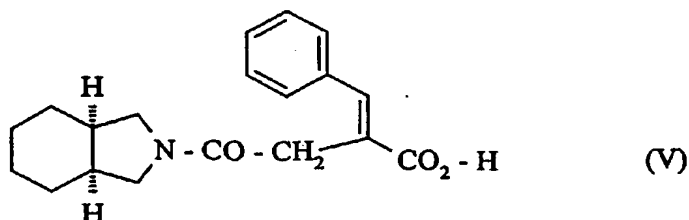
该酸在乙酸酐的存在下, 在非质子传递溶剂中加热后, 得到式(III)的酸酐:



将该酸酐与式(IV)的全氢化异喹啉在非质子传递溶剂中反应,

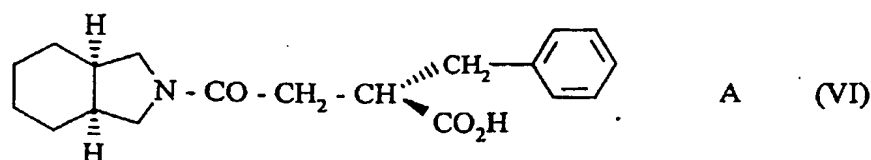


获得式(V)的化合物:



然后用不对称氢化催化剂-配合物铑/(2S, 4S)-N-丁氧羰基-4-二苯基膦基-2-二苯基膦基甲基吡咯烷或 Rh/(S, S)BPPM, 在甲醇或二氯甲烷介质中进行催化氢化, 之后在胺 A 的存在下转化为盐, 得到式(VI)的

化合物:



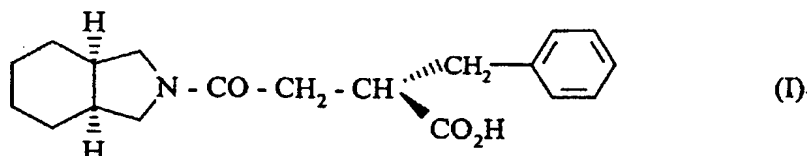
式(VI)化合物在无机盐的存在下在碱性介质中获得式(I)化合物的加成盐, 如果需要可将其转化为相应的酸; 或者在酸性介质中得到式(I)化合物, 如果需要, 可将其转化为可药用加成盐。

- 2、根据权利要求 1 的制备方法, 其特征在于所用胺 A 是(R)-1-苯基乙胺。
- 3、根据权利要求 1 的制备方法, 其特征在于胺 A 是吗啉。
- 4、根据权利要求 1 的制备方法, 其特征在于胺 A 是 N-甲基-吗啉。
- 5、根据权利要求 1 的制备方法, 其特征在于胺 A 是环己基胺。
- 6、根据权利要求 1 的方法, 用于制备二-2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢化异吲哚-2-基)丁酸的钙盐。
- 7、根据权利要求 1 的方法, 用于制备二-2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢化异吲哚-2-基)丁酸钙二水合物。

# 说明书

## 制备取代的全氢化异吲哚的方法

本发明涉及一种工业合成式(I)的取代的全氢化异吲哚及其可药用盐的方法:



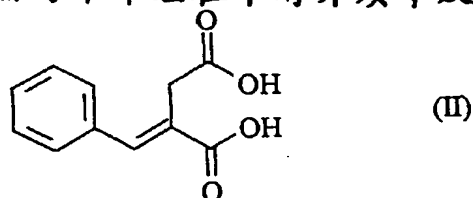
式(I)化合物及其加成盐具有尤为有价值的药理学特性。它是一种促进胰岛素分泌的强有效物质,可用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病。

式(I)化合物、其制备方法和治疗用途描述于欧洲专利说明书 EP 0507534 中。但是,化合物如式(I)化合物的工业制备方法需要对所有的反应步骤、原料选择和可获得最佳收率的试剂和溶剂进行深入研究。

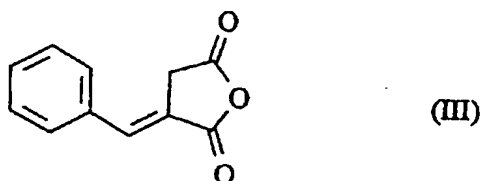
欧洲专利说明书 EP 0507534 中描述的式(I)化合物的合成方法不能以最佳收率获得该化合物。事实上,通过该所述合成方法获得所述异构体不具有所需的区域选择性。因此,为获得“药物级”异构体,还需进行多次纯化操作。

由于该化合物的药学价值,还由于缺乏一种能以良好的收率获得纯度令人满意的化合物的方法,并且如果可能,该方法是从市售的廉价原料开始,我们进行了更深入的研究,开发出一种新的特别有价值的合成方法。

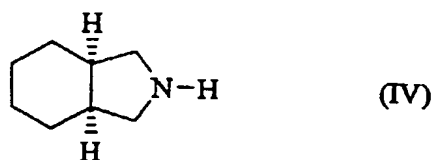
更具体地说,本发明涉及一种制备式(I)化合物的方法,其特征在于将琥珀酸二甲酯与苯甲醛在甲醇介质中反应,得到式(II)的二酸:



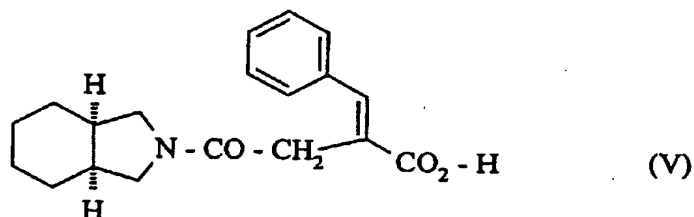
该酸在乙酸酐的存在下,在非质子传递溶剂,例如四氢呋喃或异丙基醚中加热后,得到式(III)的酸酐:



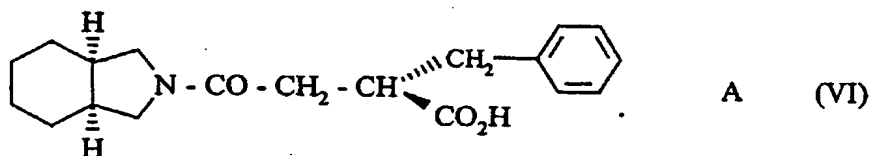
将该酸酐与式(IV)的全氢化异吲哚在非质子传递溶剂, 例如甲苯、乙腈、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚或四氢呋喃中, 或者在四氢呋喃/甲苯的混合物中反应,



获得式(V)化合物:



然后用不对称氢化催化剂-配合物铑/(2S, 4S)-N-丁氧羰基-4-二苯基膦基-2-二苯基膦基甲基吡咯烷或 Rh/(S, S)BPPM, 在甲醇或二氯甲烷介质中催化氢化, 之后在胺 A 的存在下转化为盐, 得到式(VI)化合物:



式(VI)化合物在无机盐的存在下在碱性介质中获得式(I)化合物的加成盐, 如果需要可将其转化为相应的酸; 或者在酸性介质中得到式(I)化合物, 如果需要, 可将其转化为可药用加成盐。

在可药用加成盐中, 可非限制性地例举水合或非水合形式的钠盐和钙盐。

优选的加成盐是钙盐。

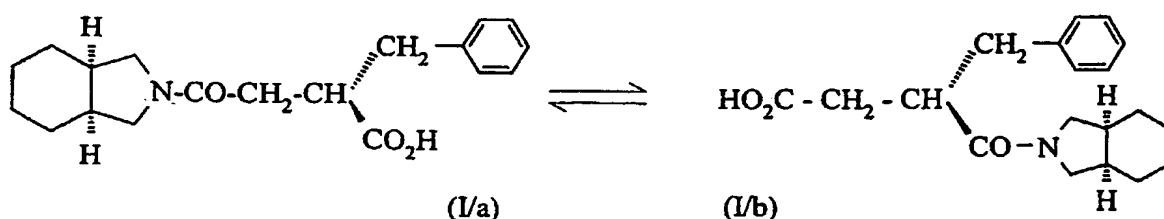
该方法因如下原因而尤为有价值:

- 式(III)的酸酐由式(IV)的全氢化异吲哚开环可获得很高的区域选择性。事实上, 分离的式(V)化合物的区域选择性高于 99.5%。

•式(V)化合物通过配合物 Rh/(S, S)BPPM 的对映体选择性还原提供的对映体过量大于 92%。该步骤中使用的配合物/底物摩尔比为 1/2000~1/10000, 优选为 1/2000~1/4000。

文献已知铑配合物 Rh/(S, S)BPPM 是一种对映体特异性的氢化催化剂。

但是, 在甲醇或二氯甲烷(反应溶剂)中, 式(I/a)的酸有转化为区域异构体混合物(I/a)/(I/b)的趋势:



动力学研究表明区域异构体(I/b)的百分数随时间和温度而快速增加。还显示式(I)化合物在胺 A 的存在下时, 式(I/b)化合物的形成明显降低。

例如, 在 65℃ 下在甲醇溶液中过 12 小时后, 当化合物是游离酸时, 化合物(I/b)的百分数约为 9%; 当化合物是胺 A 的盐形式时, 化合物(I/b)的百分数约为 1%。这构成开发该工业方法的一个显著优点。

此外, 对所得盐的结晶化很容易以工业规模进行并能获得极佳的对映体纯的和化学纯的期望产物。还可除去所有痕量的催化剂。

可用于该反应步骤的胺 A 可例举(R)-1-苄基乙胺、吗啉、N-甲基吗啉和环己基胺。优选的胺是(R)-1-苄基乙胺和吗啉。

下列实施例说明本发明但决不限本本发明。

**实施例 1:** 二-2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢化异吲哚-2-基)丁酸钙二水合物

**步骤 A:** 亚苄基琥珀酸

将 700 mmol 琥珀酸二甲酯, 然后是 20 ml 甲醇加到溶于 80 ml 甲醇中的 290 mmol 甲醇钠溶液中。使该混合物回流, 缓慢地加入 236 mmol 苯甲醛, 然后加入 20 ml 甲醇。使该混合物在搅拌下保持回流 1 小时, 然后蒸除 100 ml 甲醇。将 120 ml 水和 120 ml 10N 氢氧化钠溶液加

到该浓缩的反应混合物中。继续蒸馏除去甲醇。残余物用 150 ml 水稀释。加入二氯甲烷后，通过缓慢加入 12N 盐酸沉淀二酸。将二酸滤出并用二氯甲烷洗涤，然后用水洗涤。干燥得到期望产物。

熔点: 199℃

步骤 B: 亚苄基琥珀酸酐

将上步获得的 291 mmol 化合物悬浮在 180 ml 异丙基醚中。加入 320 mmol 乙酸酐并将该悬浮液回流 3 小时 30 分钟。冷却到 4℃，滤出所得的酸酐并用异丙基醚洗涤，得到期望产物。

熔点: 168℃

步骤 C: 2-[(顺-全氢化异吲哚-2-基)羧基甲基]-3-苯基丙烯酸

将 175 mmol 全氢化异吲哚的 32 ml 甲苯溶液非常缓慢地加到悬浮在 250 ml 甲苯中的 167 mmol 上步获得的酸酐中。将该混合物冷却到 -5℃。滤出所得单酰胺沉淀并用冰冷的甲苯洗涤。干燥得到期望产物。

熔点: 162℃

步骤 D: 1-(R)-苯基乙胺 2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢化异吲哚-2-基)-丁酸盐

将上步获得的 80 mmol 酰胺溶于 75 ml 甲醇。将 40 微摩尔 (S, S) BPPM 溶于 15 ml 甲醇，并将 20 微摩尔  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  溶于 15 ml 甲醇。将溶液脱气，放入氢化反应器中并在 20℃ 和 5 巴压力下氢化。于 5℃，将 250 ml 甲苯以及 82.5 mmol (R)-1-苯基乙胺的 100 ml 甲苯溶液加到甲醇氢化溶液中。在室温下减压除去甲醇，加入 300 ml 甲苯。在 20℃ 滤出所得沉淀，每次用 20 ml 甲苯洗涤两次。干燥后，所得粗品盐用丙酮重结晶，滤出并干燥，得到期望产物。

熔点: 144℃

步骤 E: 二-2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢化异吲哚-2-基)丁酸钙二

## 水合物

将含 9 mmol 二水合氯化钙的 13 ml 水溶液加到溶于 80 ml 1.8% 氨水溶液的 9 mmol 上述纯化的 1-(R)-苄基乙胺盐中。滤出所得沉淀，用水洗涤并干燥，得到期望产物。

熔点: 214℃

$[\alpha]_{365}^{20} = + 32.4$  (c=5%, MeOH)

## 实施例 2: 二-2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢化异吲哚-2-基)丁酸钙二水合物

步骤 A、B 和 C: 这些步骤与实施例 1 的步骤 A、B 和 C 相同。

### 步骤 D: 2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢化异吲哚-2-基)-丁酸吗啉

如上进行氢化反应。将 69 g 吗啉加到冰冷的甲醇氢化溶液中，在低于 25℃ 的温度下进行真空浓缩，除去甲醇。加入吗啉将浓缩物调整至重量为 115g，然后加入 250 ml 甲基叔丁基醚并将该混合物在室温搅拌 20 小时。

滤出沉淀的胺盐并用甲基叔丁基醚/吗啉混合物洗涤，然后用甲基叔丁基醚洗涤。干燥，得到期望产物。

熔点: 110℃

### 步骤 E: 二-2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺-全氢化异吲哚-2-基)丁酸钙二水合物

将 25 ml 1N 氢氧化钠溶液，然后将含 12.5 mmol 二水合氯化钙的 28 ml 水溶液加到溶于 75 ml 乙醇和 30 ml 水中的 25 mmol 上述纯化的吗啉盐中。滤出所得沉淀，洗涤并干燥，得到期望产物。

熔点: 214℃

$[\alpha]_{365}^{20} = + 32.4$  (c=5%, MeOH)